

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



D1

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : A61L 31/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/06079 (43) Date de publication internationale: 11 février 1999 (11.02.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01624 (22) Date de dépôt international: 22 juillet 1998 (22.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/10102 1er août 1997 (01.08.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOFRADIM PRODUCTION [FR/FR]; 197, avenue Théodore Braun, F-69400 Villefranche-sur-Saône (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ORY, François, Régis [FR/FR]; 140, allée du Château, F-69270 Fontaines-Saint-Martin (FR). THERIN, Michel [FR/FR]; 4, rue Alphonse Fochier, F-69002 Lyon (FR). (74) Mandataire: CABINET GERMAIN &amp; MAUREAU; 12, rue Boileau, F-69006 Lyon (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises.</p>
<p>(54) Title: COMPOSITE PROSTHESIS FOR PREVENTING POST-SURGICAL ADHESIONS AND METHOD FOR OBTAINING SAME</p>		
<p>(54) Titre: PROTHESE COMPOSITE POUR LA PREVENTION DES ADHERENCES POST-CHIRURGICALES ET SON PROCEDE D'OBTENTION</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a composite prosthesis, comprising a non-absorbable prosthetic fabric and at least a film of a material absorbable in vivo, combined with one surface of the prosthetic fabric. In combination, the prosthetic fabric has a three-dimensional structure separating its two surfaces, whereof one at least is open to all post-surgical cell colonisation, and the film of material absorbable in vivo is linked at least superficially to said fabric other surface.</p>		

(57) Abrégé

Prothèse composite, comprenant un tissu prothétique, non résorbable, et au moins un film d'un matériau résorbable *in vivo*, associé à une face du tissu prothétique. En coopération, le tissu prothétique a une structure tridimensionnelle séparant ses deux faces, dont au moins l'une est ouverte à toute colonisation cellulaire post-chirurgicale, et le film du matériau résorbable est lié au moins superficiellement à l'autre face dudit tissu.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROTHESE COMPOSITE POUR LA PREVENTION DES ADHERENCES  
POST-CHIRURGICALES ET SON PROCEDE D'OBTENTION

La présente invention concerne une prothèse  
5 composite pour la prévention des adhérences  
post-chirurgicales, notamment dans le domaine de la  
chirurgie viscérale, pariétale ou neurologique.  
L'invention sera plus particulièrement décrite par rapport  
à une prothèse composite destinée à une utilisation en  
10 chirurgie pariétale, dans la réparation des éventrations,  
ou hernies.

Les adhérences post-chirurgicales comprennent  
toutes les liaisons fibreuses non anatomiques, induites  
fortuitement par un acte chirurgical lors du processus  
15 normal de cicatrisation. Elles peuvent survenir dans  
toutes les disciplines chirurgicales quel que soit le  
geste considéré. Elles sont généralement d'autant plus  
sévères que le traumatisme chirurgical est important et  
que les tissus assurant normalement les plans de clivage  
20 (tissu conjonctif interstitiel, les synoviales, les gaines  
tendineuses, séreuses péritonéale et pleurale...) ont été  
touchés. Tout traumatisme chirurgical tissulaire est suivi  
d'une cascade d'évènements physiologiques dont les  
principaux temps peuvent être simplifiés comme suit :

- 25 - temps zéro ( $t_0$ ) : traumatisme chirurgical, effraction  
capillaire ;
- temps zéro plus quelques minutes : coagulation,  
formation du réseau fibrineux, libération des facteurs  
chimiotactiques ;
- 30 - temps zéro ( $t_0$ ) plus 12 à 48 heures :  
afflux leucocytaire à dominante polynucléaire ;
- temps zéro ( $t_0$ ) plus 24 heures à 5 jours :  
afflux leucocytaire à dominante macrophagique ;
- temps zéro ( $t_0$ ) plus 4 à 8 jours :  
35 afflux fibroblastique ;

- temps zéro ( $t_0$ ) plus 5 à 14 jours :  
différenciation conjonctive de la réaction  
cicatricielle ;
- temps zéro ( $t_0$ ) plus 15 à 180 jours :  
5 remodelage cicatriciel.

Même si les mécanismes exacts sont pour certains encore inconnus, notamment en ce qui concerne le déterminisme de l'intensité de la réaction, il apparaît donc que les premiers jours sont déterminants puisqu'ils  
10 conditionnent l'afflux fibroblastique responsable de la formation d'adhérences.

De ce fait, de telles adhérences post-chirurgicales peuvent provoquer des syndromes pouvant se classer principalement en douleurs chroniques,  
15 syndromes occlusifs, et infertilité féminine. Par ailleurs, elles augmentent très sensiblement les risques de fausses routes lors d'une réintervention, (effraction myocardique ou intestinale lors de la thoracotomie ou laparotomie itérative), tout en prolongeant les temps  
20 opératoires, la dissection préalable pouvant être dans de tels cas très fastidieuse.

Une solution à ce problème consiste en l'interposition d'une barrière physique entre les structures que l'on souhaite ne pas voir adhérer. L'effet  
25 barrière recherché pose toutefois le problème du pouvoir adhésiogène intrinsèque de cette barrière. En effet, si la barrière est constituée d'un matériau non résorbable, elle peut être à l'origine elle-même d'adhérences au cours du temps ; et si elle est résorbable, sa résorption doit être  
30 suffisamment peu inflammatoire pour ne pas engendrer elle-même des adhérences.

Plusieurs propriétés sont donc nécessaires pour qu'un matériau puisse prétendre réduire le risque d'adhérences, à savoir, entre autres :

- le matériau doit être sensiblement lisse et non poreux, sur au moins l'une de ses faces, de façon à ne pas offrir d'espace à une recolonisation cellulaire ;
- la surface du matériau doit limiter l'adhésion cellulaire primitive.

Toutefois, et notamment dans la chirurgie viscérale et pariétale, la barrière doit également présenter une certaine résistance mécanique lui permettant de remplir sa fonction en tant qu'élément de reconstruction chirurgicale. De manière générale, les tissus prothétiques connus notamment dans le traitement des insuffisances pariétales, par exemple hernies et éventrations, apportent un complément de résistance mécanique à la reconstruction chirurgicale. De tels tissus sont d'autant plus efficaces et leur tolérance locale d'autant meilleure que leur intégration tissulaire est intime et précoce. Pour cette raison les tissus prothétiques connus les plus performants dans ces indications sont généralement très poreux, et conçus de façon à être intégrés dans le corps le plus rapidement possible. Par "poreux", on entend la caractéristique selon laquelle au moins l'une des faces du tissu est rugueuse, pour présenter des alvéoles, réparties régulièrement ou non, et favorisant toute colonisation cellulaire. C'est ainsi que lors du contact avec les viscères par exemple, ces tissus sont adhésiogènes, ce qui limite leur utilisation aux sites dits pré- ou rétropéritonéaux. Or, dans un certain nombre de cas, et plus particulièrement lors d'éventrations multirécidivées, l'implantation en site préperitonéal strict est difficile, voire impossible du fait de l'existence d'un déficit en séreuse étendu.

Un besoin s'est donc fait ressentir de disposer d'un produit permettant de résoudre le problème de prévention des adhérences post-chirurgicales, tout en offrant un renfort prothétique soumis à la recolonisation cellulaire et intégration tissulaire, et pouvant servir,

par exemple, à traiter une éventration avec perte péritonéale importante, ou encore des petites éventrations par laparoscopie, et des hernies.

La demande de brevet WO-A-96/08277 décrit à cette fin une prothèse composite comprenant un tissu prothétique, en l'occurrence un treillis résorbable ou non, et au moins un film d'un matériau collagénique réticulé, résorbable, en l'occurrence un gel de collagène coagulé à l'état sec, associé à une face du tissu prothétique. La prothèse composite ainsi constituée trouve application dans le traitement des éventrations et des hernies, et évite, selon les inventeurs, des adhérences postopératoires, car la membrane collagénique constitue une zone de clivage permettant la libération des éventuelles adhérences post-opératoires précoces qui peuvent se former.

La prothèse composite selon le document WO-A-96/08277 doit être améliorée quant à la nécessaire indépendance, une fois qu'elle est implantée, entre, d'un côté, le phénomène de colonisation cellulaire et d'insertion tissulaire, qui doit être si possible dirigé, et de l'autre côté, la résorption du film, qui doit être relativement rapide in vivo, de manière à limiter les phénomènes inflammatoires.

Tel est l'objet de la présente invention.

Conformément à l'invention, en coopération, d'une part le tissu prothétique a une structure tridimensionnelle séparant ses deux faces, dont au moins l'une est ouverte à toute colonisation cellulaire post-chirurgicale, et d'autre part le film du matériau résorbable est lié au moins superficiellement à l'autre face dudit tissu.

Par "face ouverte", on entend que ladite face comporte des alvéoles ayant une certaine profondeur selon l'épaisseur du tissu tridimensionnel, ces alvéoles traversant complètement, ou non, l'épaisseur du tissu,

d'une face à l'autre. Dans le cas d'une traversée complète des alvéoles, on parlera d'un tissu prothétique ajouré ou ayant une structure ajourée.

Selon l'invention, préférentiellement la face du  
5 film résorbable, opposée au tissu prothétique est sensiblement lisse et non poreuse.

Préférentiellement, le film résorbable est constitué par au moins un dérivé de polysaccharide formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux.

10 Grâce à l'invention, de manière contrôlable :

- la prothèse empêche la colonisation cellulaire immédiate post-chirurgicale, du côté comportant le film résorbable, lequel se résorbe pendant une durée compatible avec la reconstitution tissulaire, par  
15 exemple celle du péritoine ;
- la prothèse facilite la colonisation cellulaire immédiate post-chirurgicale, sur la face comportant le tissu, ouverte de manière à permettre une intégration rapide et mécaniquement efficace de celle-ci, notamment  
20 lorsqu'elle est utilisée en tant que renfort pariétal ou viscéral.

Préférentiellement, mais de manière non exclusive, le tissu prothétique comprend deux faces poreuses opposées, reliées l'une à l'autre par des fils de liaison,  
25 dont l'une est ouverte à toute colonisation cellulaire post-chirurgicale, et dont l'autre est fermée à ladite colonisation par le film de matériau résorbable. Par exemple, l'armure du tissu prothétique détermine dans l'épaisseur de ce dernier, une multiplicité d'alvéoles ou  
30 canaux transversaux, sensiblement parallèles les uns aux autres, débouchant de part et d'autre dudit tissu sur les deux faces poreuses respectivement, et dont la section interne est substantiellement exempte de tout fil de liaison. Il s'agit donc d'un tissu prothétique souple  
35 ayant une structure en "nid d'abeille".

Par dérivé de polysaccharide, on entend aussi bien le polysaccharide considéré à l'état pur, que ce dernier modifié chimiquement, ou mélangé à d'autres produits ou adjuvants biocompatibles.

5           Avantageusement, le polysaccharide est choisi dans le groupe consistant en les mucopolysaccharides, les polysaccharides polyanioniques, les glycosaminoglycannes, les celluloses modifiées, et des mélanges de ceux-ci. De préférence, le dérivé de polysaccharide est choisi dans le  
10 groupe consistant en un dérivé de l'acide hyaluronique (HA) ou de ses sels, un dérivé de la carboxyméthylcellulose (CMC), un dérivé de la carboxyméthylamylose (CMA), un dérivé du chondroïtine-6-sulfate, un dérivé du dermatine sulfate, un dérivé de  
15 l'héparine et un dérivé de l'héparine sulfate, ou un mélange de ceux-ci.

Plus préférentiellement encore, le dérivé de polysaccharide est un dérivé de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels hyaluroniques. L'acide hyaluronique est  
20 un mucopolysaccharide naturel présent, entre autres, dans le fluide synovial, dans les parois des vaisseaux sanguins, le cordon ombilical et dans d'autres tissus conjonctifs. Le polysaccharide consiste en des résidus de N-acétyl-D-glucosamine et d'acide D-glucuronique, reliés  
25 par des liaisons  $\beta$  1-3 glucuronidiques et  $\beta$  1-4 glucosaminidiques, respectivement, de sorte que l'unité de construction est désignée  $-(1\rightarrow4)-\beta$ -D-GlcA- $(1\rightarrow3)-\beta$ -D-GlcNAc. Le HA se dissout dans l'eau et forme un liquide à haute viscosité. Le poids moléculaire de HA isolé de  
30 sources naturelles est généralement compris entre  $5 \times 10^4$  à  $1 \times 10^7$  Daltons. Tel qu'utilisé dans la présente demande, le terme "HA" comprend aussi bien l'acide hyaluronique, que ses sels hyaluroniques, et inclue par exemple, l'hyaluronate de sodium, l'hyaluronate de potassium,  
35 l'hyaluronate de magnésium, et l'hyaluronate de calcium.



Le dérivé de HA préféré est insoluble dans l'eau, et biocompatible, et peut être obtenu, par exemple en faisant réagir le HA avec un agent réticulant polyfonctionnel, tel que par exemple un époxyde polyfonctionnel. De manière générale, les procédés de réticulation ou de modification permettant d'obtenir un dérivé de HA convenable pour une association au tissu prothétique tridimensionnel sont bien connus en soi et ne seront pas décrits plus en détails ici. Ces procédés sont notamment décrits dans les demandes de brevet WO-A-89/02445, WO-A-92/00105, et WO-A-92/20349, dont le contenu est intégré à la présente demande de brevet, en tant que de besoin.

Avantageusement, l'épaisseur du film résorbable est moins importante que l'épaisseur du tissu prothétique, par exemple comprise entre 2% et 10% de l'épaisseur totale de la prothèse composite, et de préférence comprise entre environ 30  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , et plus préférentiellement est d'environ 50  $\mu\text{m}$  à 75  $\mu\text{m}$ .

Le film résorbable qui fait partie de la prothèse composite de l'invention est biocompatible, non toxique, et se résorbe in vivo rapidement. Le matériau résorbable utilisé peut être indifféremment d'origine animale, humaine ou synthétique.

Dans un mode d'exécution préféré, le film résorbable est lié au moins superficiellement au tissu prothétique, directement ou indirectement, et de préférence est lié directement par absorption capillaire, dans une certaine épaisseur du matériau, dans les fibres constitutives du tissu prothétique.

Plus préférentiellement encore, le film résorbable est lié directement par absorption capillaire du matériau résorbable dans les fibres constitutives du tissu prothétique sur une profondeur inférieure à 750  $\mu\text{m}$ , mesurée à partir la surface extérieure du film.

Conformément à l'invention, une prothèse composite comporte deux faces différentes dans leurs aspects et fonctions respectifs, à savoir une face poreuse ou ouverte d'un côté, pour accueillir et diriger la colonisation  
5 cellulaire post-chirurgicale, et l'autre face fermée pour la séparation tissulaire sans adhérence.

Le film résorbable est de préférence continu, lisse et non poreux, recouvrant entièrement le tissu prothétique, et plus préférentiellement, débord de ce  
10 dernier de façon à protéger la prothèse de contacts viscéraux, le débord pouvant être par exemple de 5 à 10 millimètres.

Le film résorbable est intimement lié au tissu par pénétration superficielle, de façon à ne pas constituer un  
15 plan de clivage ou délamination, tout en maintenant la porosité du tissu ouverte sur l'autre face.

De préférence, le film résorbable est également souple, en particulier à l'état hydraté, de façon à préserver la maniabilité de la prothèse, et son éventuelle  
20 utilisation par voie coelioscopique.

Une fois réhydraté, le film restaure au tissu prothétique ses propriétés mécaniques initiales (souplesse et élasticité) sans se fragmenter, ni rendre la fixation de la prothèse plus difficile. Il est en outre  
25 transparent, non délamenable et non collant lors de sa mise en place. Sa résorption rapide assure la protection contre les phénomènes adhésiogènes initiaux, c'est-à-dire dans la première semaine post-opératoire, ou autrement dit, pendant le laps de temps nécessaire à l'intégration  
30 tissulaire de la face opposée. Lors de sa résorption, son caractère faiblement inflammatoire et/ou immunogène ne perturbe pas la colonisation tissulaire à l'opposé dudit film.

La présente invention sera mieux comprise par la description détaillée d'un mode d'exécution préféré, donnée à titre d'exemple, par référence au dessin en annexe, dans lequel :

- 5 - la Figure 1 représente schématiquement une prothèse composite selon la présente invention ;
- la Figure 2 représente un dessin schématique de l'armure de tricotage d'un tissu prothétique appartenant à une prothèse composite selon la présente invention.

10 En se référant utilement à la Figure 1, une prothèse composite selon la présente invention est représentée de manière générale par la référence 1. La prothèse comporte un tissu prothétique 2, présentant deux faces 4 et 5, dont l'une est recouverte d'un film 3 de  
15 dérivé de polysaccharide. Le tissu prothétique 2 a une structure tridimensionnelle ajourée, et donc une certaine épaisseur qui sépare la face 4 de la face 5. Ce tissu peut être de manière préférée un tricot Rachel à entretoise, réalisé sur double fonture. L'écartement des deux fontures  
20 et les débits des fils permettent d'obtenir un tissu fini en trois dimensions (structure tridimensionnelle), d'une épaisseur comprise entre 1 à 3 mm, et par exemple d'environ 1,8 mm, pour un poids d'environ 90 g/m<sup>2</sup>. Les caractéristiques finales sont données indépendamment du  
25 tricotage par le choix de la matière première employée, par exemple du polyester PES 50 dtex multifilaments, la température, et le temps de thermofixage. En dehors de la filature, le fil et le tissu ne reçoivent aucun autre traitement (pas d'ensimage ou de lavage). Un tel tissu  
30 présente, selon la norme NFG 07119, une force de rupture par traction comprise entre environ 18 daN et environ 30 daN, et un allongement de rupture par traction compris entre environ 25% à 37%, en chaîne, et une force de rupture par traction comprise entre environ 9 daN et  
35 15 daN, et un allongement de rupture par traction compris entre 60% à 88%, en trame.

Un tel tissu composite peut être réalisé par tricotage en chaîne de cinq nappes de fils, et conformément au dessin schématique de la Figure 2. Dans cette figure, chaque nappe de fils est identifiée par une lettre, allant de A à E, le schéma en lui-même utilisant un système de description du tricot à réaliser tout à fait habituel et compréhensible pour l'homme du métier, et qui ne sera pas décrit plus en détails ici. Conformément à la Figure 2, le tissu prothétique préféré selon la présente invention est constitué, comme précédemment décrit, de deux faces poreuses indépendantes. Ces deux faces sont, dans l'exemple donné, elles-mêmes constituées de deux nappes de fils, référencées A,B et D,E respectivement, les nappes A,B donnant une face à ouvertures en forme de goutte d'eau, pour accueillir et diriger la colonisation cellulaire post-chirurgicale, et les nappes D,E donnant une face à ouvertures hexagonales qui sera fermée par le film du matériau collagénique. Le tissu prothétique peut être tricoté sur un métier Rachel à double fonture. Dans ce cas, toutes les barres correspondant aux fils A,B et D,E sont enfilées un plein-un vide. La nappe de fils de liaison est représentée par la référence C, et est enfilée pleine. Les différentes nappes A-E de fils sont toutes tricotées en même temps. Ainsi, les fils de liaison sont distribués selon les bords périphériques des ouvertures de chaque face et s'étendent sensiblement perpendiculairement depuis une face vers l'autre face, évitant que des fils de liaison occupent une partie trop importante du volume des canaux transversaux qui sont formés. Le tissu final peut ensuite être stabilisé simplement par passage au four à une température comprise entre environ 170°C et environ 220°C.

Il résulte de la description précédente que les fils constitutifs du tissu tridimensionnel ont une nature non résorbable, mais biocompatible, par conséquent différente de celle du matériau résorbable du film.

La fabrication d'une prothèse composite associant un tissu prothétique à structure ajourée tridimensionnelle, tel qu'obtenu précédemment, avec un film de dérivé de polysaccharide peut être réalisée comme  
5 suit.

La solution contenant le dérivé de polysaccharide est répartie uniformément sur un support inerte hydrophobe et plan pour former un film résultant de deux couches minces superposées. Pour ce faire, on applique d'abord une  
10 première couche mince de la solution. Après gélification de cette première couche mince par refroidissement, on applique à sa surface une deuxième couche mince à partir de la même solution.

Le tissu prothétique à structure ajourée  
15 tridimensionnelle, présentant une épaisseur de l'ordre de 1,8 mm, est appliqué par sa face à ouvertures hexagonales sur la deuxième couche mince, avant gélification, de telle sorte que l'ancrage du tissu dans le dérivé de polysaccharide s'effectue pendant le séchage du film.  
20 Après réaction, la prothèse composite est séparée du support inerte hydrophobe.

Il est remarqué que le film de dérivé de polysaccharide peut remonter par capillarité dans les fibres, cet effet étant en partie responsable de la  
25 résistance à la délamination élevée du film du tissu prothétique. Enfin, le film est continu, aucune fibre synthétique provenant du tissu prothétique n'apparaissant à sa surface. Par ailleurs, le film présente une épaisseur de l'ordre de 50  $\mu\text{m}$  à 75  $\mu\text{m}$ , mais peut remonter par  
30 capillarité dans les fibres du tissu prothétique jusqu'à une épaisseur d'environ 750  $\mu\text{m}$ .

## REVENDEICATIONS

1/ Prothèse composite, comprenant un tissu prothétique, non résorbable, et au moins un film d'un matériau résorbable in vivo, associé à une face du tissu  
5 prothétique, caractérisée en ce que, en coopération, le tissu prothétique a une structure tridimensionnelle séparant ses deux faces, dont au moins l'une est ouverte à toute colonisation cellulaire post-chirurgicale, et le film du matériau résorbable est lié au moins  
10 superficiellement à l'autre face dudit tissu.

2/ Prothèse selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tissu prothétique a une structure ajourée.

3/ Prothèse selon la revendication 1,  
15 caractérisée en ce que le film est constitué par au moins un dérivé de polysaccharide formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux.

4/ Prothèse composite selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polysaccharide est choisi dans  
20 le groupe consistant en les mucopolysaccharides, les polysaccharides polyanioniques, les glycosaminoglycannes, les celluloses modifiées, et des mélanges de ceux-ci.

5/ Prothèse composite selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé de polysaccharide est  
25 choisi dans le groupe consistant en un dérivé de l'acide hyaluronique (HA) ou l'un de ses sels hyaluroniques, un dérivé de la carboxyméthylcellulose (CMC), un dérivé de la carboxyméthylamylose (CMA), un dérivé du chondroïtine-6-sulfate, un dérivé du dermatine sulfate, un dérivé de  
30 l'héparine et un dérivé de l'héparine sulfate, ou un mélange de ceux-ci.

6/ Prothèse composite selon la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé de polysaccharide est un dérivé de l'acide hyaluronique (HA), ou l'un de ses sels hyaluroniques.

5 7/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film résorbable est moins importante que l'épaisseur du tissu prothétique.

8/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film résorbable est  
10 comprise entre 2% et 10% de l'épaisseur totale de la prothèse composite.

9/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film résorbable est comprise entre environ 30  $\mu\text{m}$  à 100  $\mu\text{m}$ , et de préférence  
15 est comprise entre environ 50  $\mu\text{m}$  à 75  $\mu\text{m}$ .

10/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le film résorbable est lié au moins superficiellement au tissu prothétique.

11/ Prothèse composite selon la revendication 1,  
20 caractérisée en ce que le film est lié directement par absorption capillaire du matériau résorbable dans les fibres constitutives du tissu prothétique.

12/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le film est lié par absorption  
25 capillaire du matériau résorbable dans les fibres constitutives du tissu prothétique sur une profondeur inférieure à 750  $\mu\text{m}$ , mesurée à partir de la surface extérieure du film.

13) Prothèse selon la revendication 1,  
30 caractérisée en ce que le tissu prothétique comprend deux faces poreuses opposées, reliées l'une à l'autre par des fils de liaison, dont l'une est ouverte à toute colonisation cellulaire post-chirurgicale, et dont l'autre est fermée à ladite colonisation par le film de matériau  
35 résorbable.

14) Prothèse selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'armure du tissu prothétique détermine dans l'épaisseur de ce dernier, une multiplicité d'alvéoles ou canaux transversaux, sensiblement parallèles les uns aux autres, débouchant de part et d'autre dudit tissu sur les deux faces poreuses respectivement, et dont la section interne est substantiellement exempte de tout fil de liaison.



FIG 1

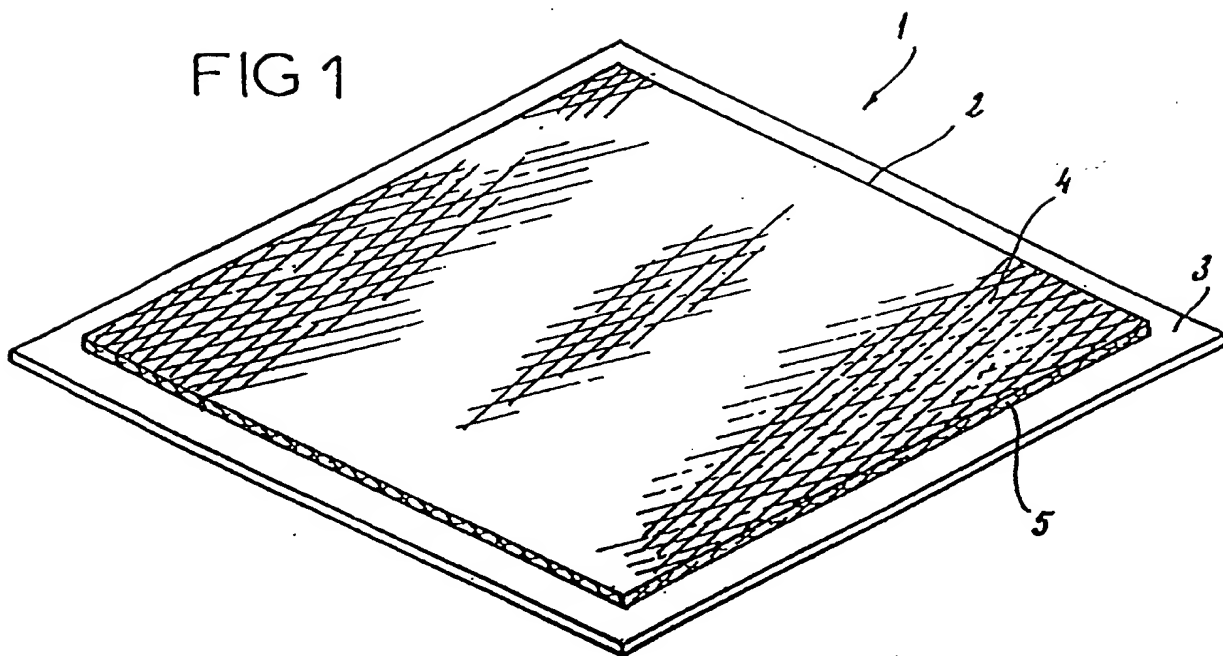
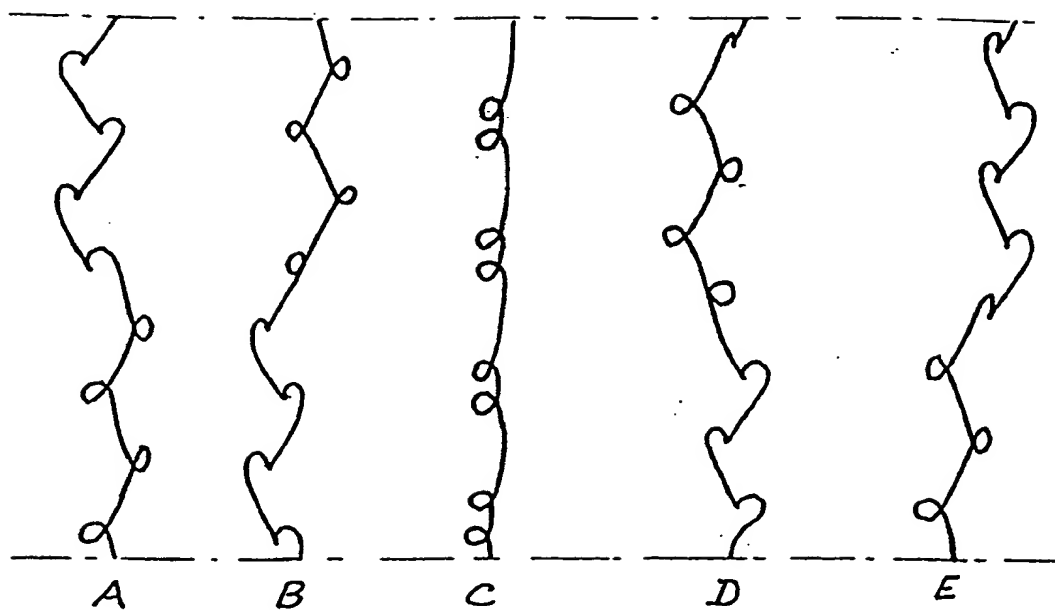


FIG 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 11805 A (M U R S T) 24 June 1993 see page 9, line 22 - line 33 see page 5, line 31 - page 6, line 15 see claims; examples 27-29	1-6, 10, 11
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) 23 March 1989 cited in the application see page 10, line 16 - line 23 see page 16, line 33 - page 17, line 8	1-14
A	WO 95 18638 A (GEISTLICH SOEHNE AG ; HOLMES MICHAEL JOHN (GB); GEISTLICH PETER (CH) 13 July 1995	
A	EP 0 372 969 A (JOHNSON & JOHNSON PATIENT CARE) 13 June 1990 see page 3, line 8 - line 16	1-14

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 1998

Date of mailing of the international search report

01/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Cousins-Van Steen, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/FR 98/01624

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 08277 A (COLETICA ;ORLY ISABELLE (FR)) 21 March 1996 cited in the application -----</p>	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9311805	A	24-06-1993	IT 1254170 B	11-09-1995
			AU 669148 B	30-05-1996
			AU 3346793 A	19-07-1993
			BG 61596 B	30-01-1998
			BG 98862 A	31-05-1995
			EP 0625056 A	23-11-1994
			FI 942895 A	18-08-1994
			HU 68706 A	28-07-1995
			JP 7502431 T	16-03-1995
			NO 942329 A	17-08-1994
			NZ 246576 A	27-07-1997
			US 5622707 A	22-04-1997
WO 8902445	A	23-03-1989	US 4937270 A	26-06-1990
			AT 138940 T	15-06-1996
			AU 606230 B	31-01-1991
			AU 2482588 A	17-04-1989
			CA 1332235 A	04-10-1994
			DE 3855351 D	11-07-1996
			DE 3855351 T	10-10-1996
			DK 68990 A	17-05-1990
			EP 0397652 A	22-11-1990
			FI 94357 B	15-05-1995
			JP 2670996 B	29-10-1997
			JP 9183804 A	15-07-1997
			JP 2684208 B	03-12-1997
			JP 3502704 T	20-06-1991
			NO 301770 B	08-12-1997
			NO 942763 A	16-03-1990
			US 5760200 A	02-06-1998
			US 5527893 A	18-06-1996
WO 9518638	A	13-07-1990	CA 2180659 A	13-07-1995
			EP 0738161 A	23-10-1996
			JP 9507144 T	22-07-1997
EP 0372969	A	13-06-1990	AU 620182 B	13-02-1992
			AU 4603989 A	14-06-1990
			CA 2004740 A	07-06-1990
			JP 2220668 A	03-09-1990
WO 9608277	A	21-03-1996	FR 2724562 A	22-03-1996
			FR 2724563 A	22-03-1996
			AU 3475395 A	29-03-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : Internationale No  
PCT/FR 98/01624

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61L31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93 11805 A (M U R S T) 24 juin 1993 voir page 9, ligne 22 - ligne 33 voir page 5, ligne 31 - page 6, ligne 15 voir revendications; exemples 27-29	1-6, 10, 11
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) 23 mars 1989 cité dans la demande voir page 10, ligne 16 - ligne 23 voir page 16, ligne 33 - page 17, ligne 8	1-14
A	WO 95 18638 A (GEISTLICH SOEHNE AG ; HOLMES MICHAEL JOHN (GB); GEISTLICH PETER (CH) 13 juillet 1995	
A	EP 0 372 969 A (JOHNSON & JOHNSON PATIENT CARE) 13 juin 1990 voir page 3, ligne 8 - ligne 16	1-14
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cousins-Van Steen, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dernière Internationale No  
PCT/FR 98/01624

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 96 08277 A (COLETICA ; ORLY ISABELLE (FR)) 21 mars 1996 cité dans la demande</p> <p>-----</p>	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den o Internationale No

PCT/FR 98/01624

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9311805 A	24-06-1993	IT 1254170 B	11-09-1995
		AU 669148 B	30-05-1996
		AU 3346793 A	19-07-1993
		BG 61596 B	30-01-1998
		BG 98862 A	31-05-1995
		EP 0625056 A	23-11-1994
		FI 942895 A	18-08-1994
		HU 68706 A	28-07-1995
		JP 7502431 T	16-03-1995
		NO 942329 A	17-08-1994
		NZ 246576 A	27-07-1997
		US 5622707 A	22-04-1997
WO 8902445 A	23-03-1989	US 4937270 A	26-06-1990
		AT 138940 T	15-06-1996
		AU 606230 B	31-01-1991
		AU 2482588 A	17-04-1989
		CA 1332235 A	04-10-1994
		DE 3855351 D	11-07-1996
		DE 3855351 T	10-10-1996
		DK 68990 A	17-05-1990
		EP 0397652 A	22-11-1990
		FI 94357 B	15-05-1995
		JP 2670996 B	29-10-1997
		JP 9183804 A	15-07-1997
		JP 2684208 B	03-12-1997
		JP 3502704 T	20-06-1991
		NO 301770 B	08-12-1997
		NO 942763 A	16-03-1990
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 5527893 A	18-06-1996
WO 9518638 A	13-07-1990	CA 2180659 A	13-07-1995
		EP 0738161 A	23-10-1996
		JP 9507144 T	22-07-1997
EP 0372969 A	13-06-1990	AU 620182 B	13-02-1992
		AU 4603989 A	14-06-1990
		CA 2004740 A	07-06-1990
		JP 2220668 A	03-09-1990
WO 9608277 A	21-03-1996	FR 2724562 A	22-03-1996
		FR 2724563 A	22-03-1996
		AU 3475395 A	29-03-1996